Physiologie rénale

Transports tubulaires

Transports tubulaires

Plan

I-Introduction

II-Mécanismes des transports tubulaires

III-Cartographie rénale

IV-Mécanismes de concentration-dilution de l’ urine

V-Mécanisme d’acidification de l’urine

VI-Conclusion

Transports tubulaires

I-Introduction

- L'urine primitive qui arrive dans le tubule rénal après filtration va subir d'importantes modifications avant d'être excrétée sous sa forme définitive:

-**réabsorption**: l'eau et les substances dissoutes essentielles à l'organisme retournent du filtrat vers la circulation sanguine;

-**sécrétion**: les substances indésirables ou en excès sont extraites du sang et passent dans l'urine primitive du tubule rénal par **sécrétion transcellulaire;**

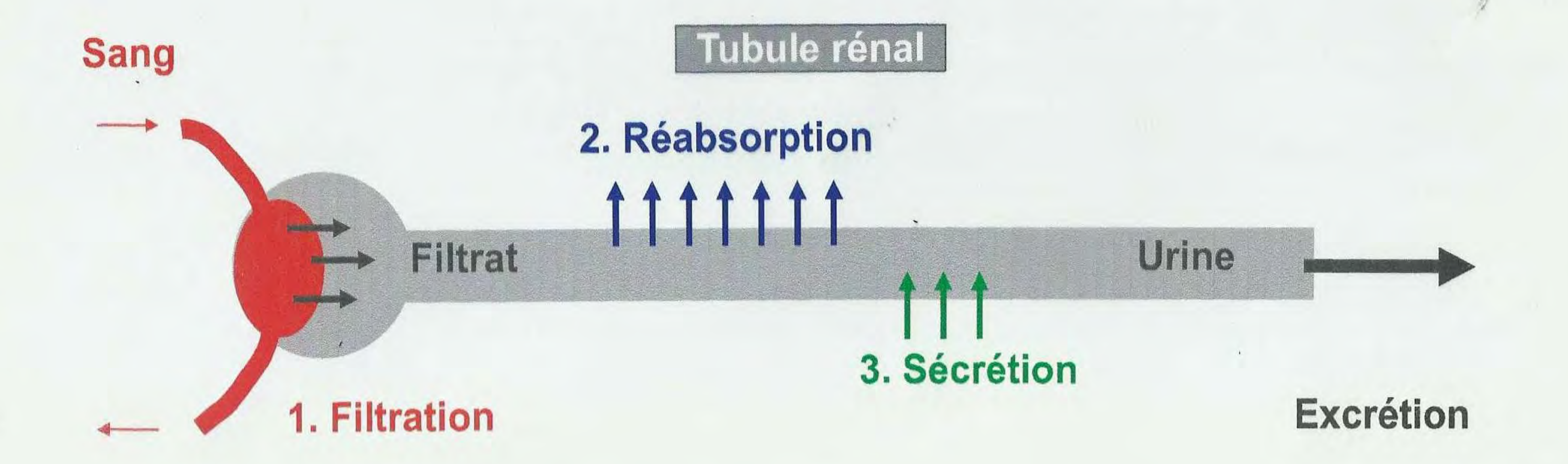
-certaines substances produites par le métabolisme des cellules tubulaires arrivent dans le tubule par **sécrétion cellulaire**.

Transports tubulaires

I-Introduction

- Environ **180L de plasma** sont filtrés chaque **jour** pour un **volume urinaire final journalier de 1à3L**, ce qui signifie que **99%du filtrat est réabsorbé** dans les tubules.
- Dans l'urine, on retrouve **principalement** des **éléments** d'origine **plasmatique** et accéssoirement des éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales.

La fonction rénale



Quantité excrétée = quantité filtrée – quantité réabsorbée + quantité sécrétée

- Ultrafiltrat : composition identique à celle du plasma sans les protéines
- Filtration : 180 L / jour
- Volume plasmatique moyen : 3 L, filtré plus de 60 fois par jour
- Excrétion : environ 1,5 L / jour

II-Mécanismes des transports tubulaires

- La **filtration laisse passer presque tous les composants du plasma** à part les protéines et les cellules sanguines.
- **La réabsorption et la sécrétion tubulaires sont des processus très sélectifs**.
- **Grâce** à cette **sélectivité** que les reins arrivent à **contrôler l'excrétion des substances indépendamment les unes des autres.**
- Ce qui est fondamental pour la régulation du volume et de la composition des différents liquides corporels .

II-Mécanismes des transports tubulaires

1-Transports passifs : les mouvements passifs se font par diffusion simple ou facilitée **selon des gradients** de **concentration** ou de **potentiel électrique** ou de **pression osmotique** (pour l'eau). Ces transferts tubulaires passifs empruntent deux voies :

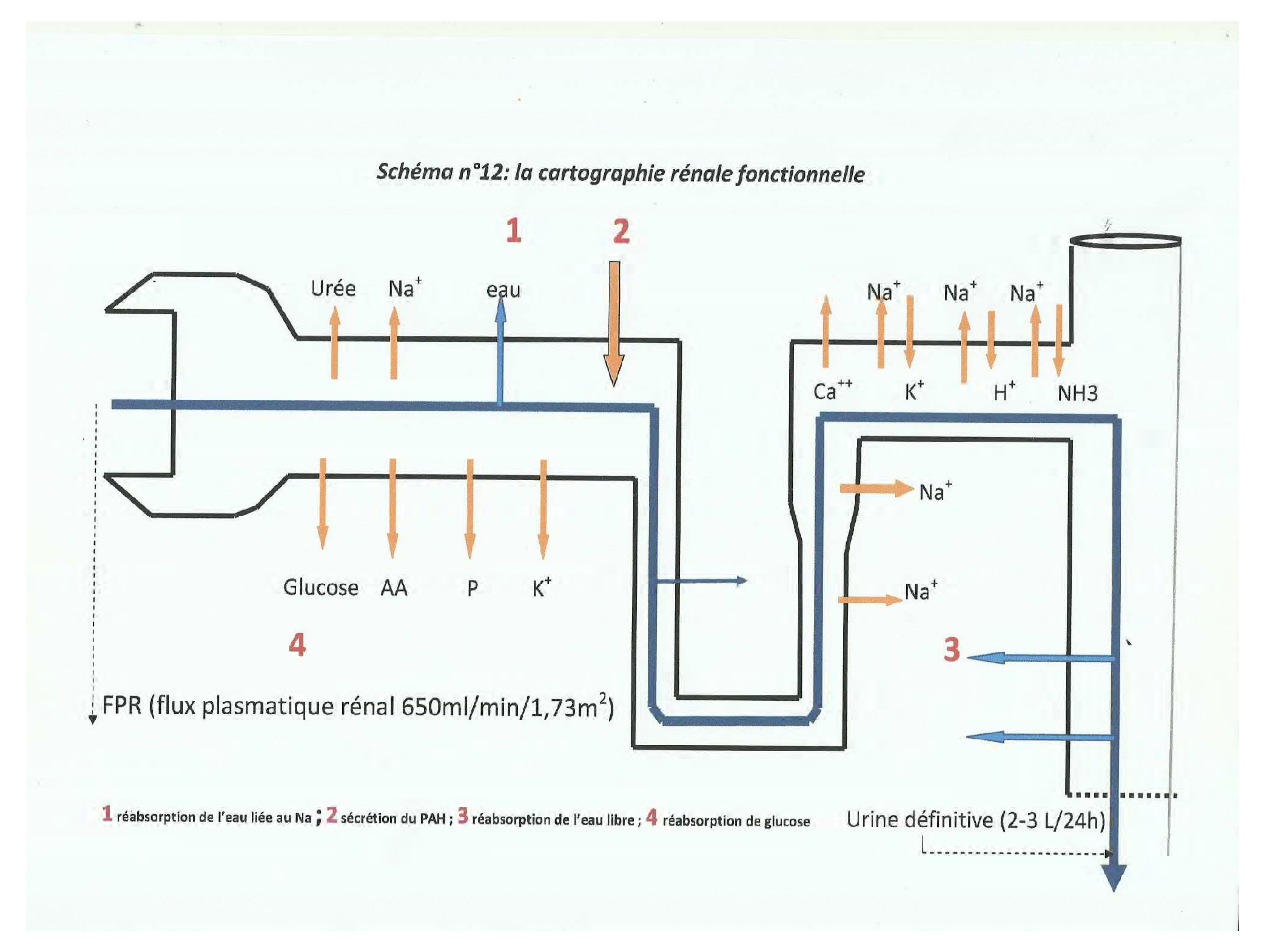
-**la voie transcellulaire** : le transfert a lieu à travers la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale des cellules épithéliales;

-**la voie paracellulaire** : le transfert a lieu entre la lumière et l'interstitium à travers les espaces intercellulaires.

II-Mécanismes des transports tubulaires

2-Transports actifs :

- Le transport actif peut déplacer une substance dissoute **contre** son gradient de concentration électrique et chimique pour se faire, il doit consommer de l'énergie fournie par le métabolisme cellulaire.
- **Transport actif primaire:** lié directement à une consommation d'énergie comme l'hydrolyse de l'ATP ; cas de la Na^+/k^+ ATPase.
- **Transport actif secondaire** comme celui utilisé pour la réabsorption du glucose, le transport est lié de façon indirecte à la source d'énergie en se servant d'un gradient ionique.


Schéma n°12: la cartographie rénale fonctionnelle
1
2
Urée
Na+
eau
Na+
Na+
Na+
Ca++
K+
H+
NH3
Glucose
AA
P
K+
Na+
Na+
4
3
FPR (flux plasmatique rénal 650ml/min/1,73m2)
1 réabsorption de l'eau liée au Na ; 2 sécrétion du PAH ; 3 réabsorption de l'eau libre ; 4 réabsorption de glucose
Urine définitive (2-3 L/24h)

III-Cartographie

A-Epithélium tubulaire :

- Hétérogénéité axiale du tubule rénal: segmentation en parties successives présentant des propriétés spécifiques de transport (nature des substances transportées, mécanismes moléculaires et cellulaires et mode de régulation de ces transports).
- Les cellules épithéliales du tubule sont dites polarisées; distinction fonctionnelle:

  -membrane luminale (côté urine);

  -membrane basale (côté sang).

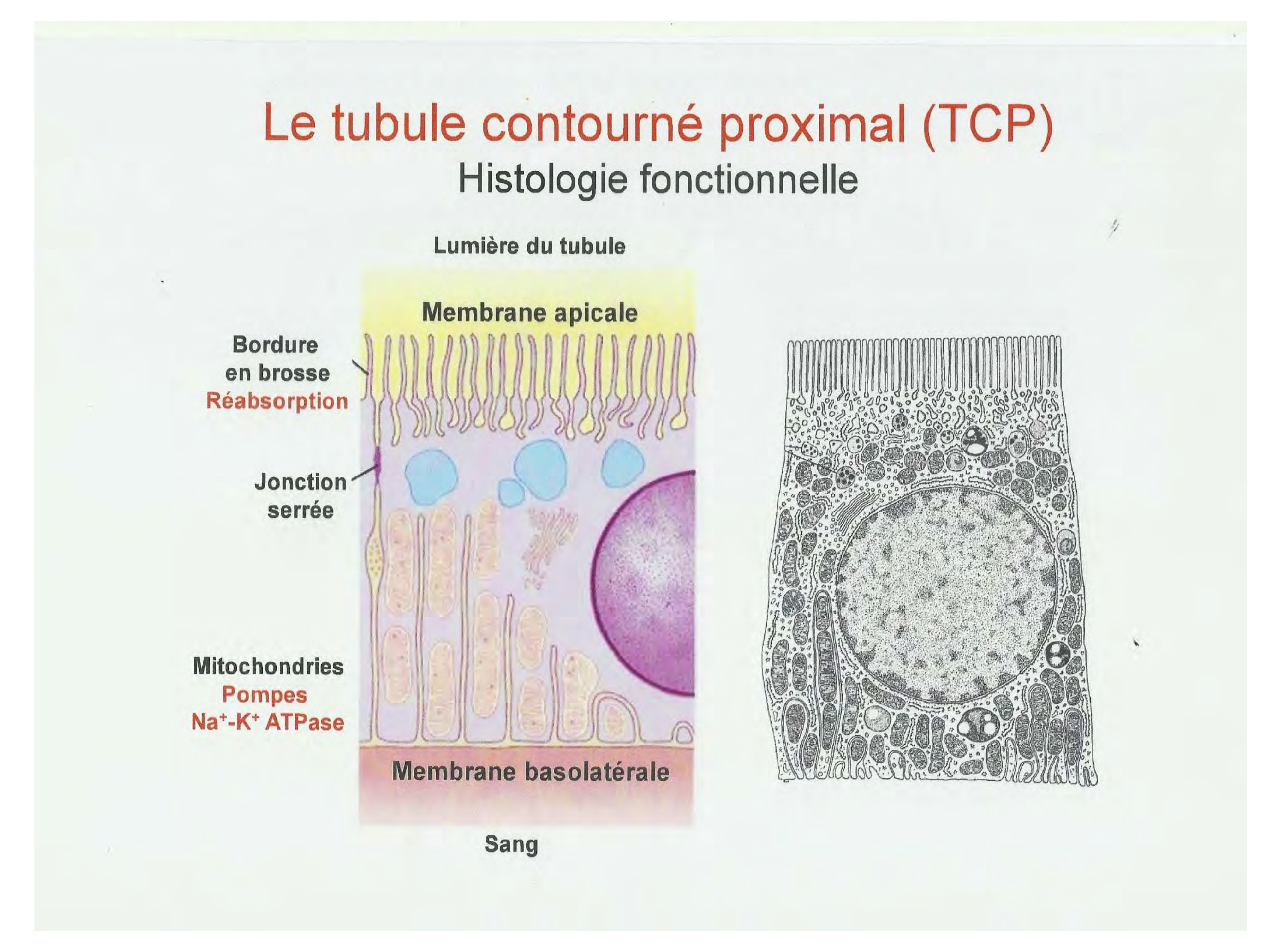
III-Cartographie

A-Epithélium tubulaire

- Les cellules du **tube proximal** (surtout la partie initiale) possèdent:

- au pôle luminal une haute **bordure en brosse** (**microvillosités**) ce qui accroît la surface de la membrane,

- au pôle basolatéral de profondes invaginations (**labyrintes basales**) qui sont en contact avec les mitochondries qui apportent de l'ATP pour les pompes Na^+,K^+-ATPase localisées dans la membrane basolatérale (de toutes les cellules épithéliales).


Le tubule contourné proximal (TCP)
Histologie fonctionnelle
Lumière du tubule
Membrane apicale
Bordure en brosse
Réabsorption
Jonction serrée
Mitochondries
Pompes
Na⁺-K⁺ ATPase
Membrane basolatérale
Sang

III-Cartographie

A-Epithélium tubulaire

- La **portion distale** ne nécessite pas de bordure en brosse car la réabsorption diminue fortement à ce niveau.
- Les **segments initiaux** du néphron assurent quantitativement la majeure partie des transports d’eau et de solutés.
- Les transports au niveau des **segments distaux** sont de faible amplitude mais sont la cible de régulations très fines.

III-Cartographie

B-Transfert néphrotique de l'eau et de certaines substances :

Le moteur de la plupart de ces processus de transport est le transport de **Na^+** et de **K^+** grâce à la pompe **Na^+,K^+-ATPase basolatérale** du tubule rénal.

III-Cartographie

A-Transport du Na^+ :

- minéral ultrafiltrable;
- 99% du Na filtré est réabsorbé dont:

1-60 à70 % au niveau du **tubule proximal par:**

-réabsorption active

-réabsorption passive

III-Cartographie

a-**Réabsorption active** par la Na^{+},K^{+}-ATPase **basolatérale** et **entrée apicale passive** par:

-l'antiport Na^{+}/H^{+} ;

-des cotransports avec le **glucose**, les **aa**, et les **phosphates.**

- Cette réabsorption de Na est couplée à celle des ions HCO^{-}_{3} (partie initiale) et avec celle des **ions** Cl^{-} (parties intermédiaire et terminale).
- Le Cl^{-} porteur d'une charge négative est réabsorbé par un **mécanisme passif** sous l'effet du gradient électrique créé par la réabsorption des ions sodium porteurs d'une charge positive.

III-Cartographie

A-Transport du Na^+ :

-**réabsorption passive** par la voie **paracellulaire.**

Cette réaborption massive de Na entraîne de manière isoosmotique celle de l'eau.

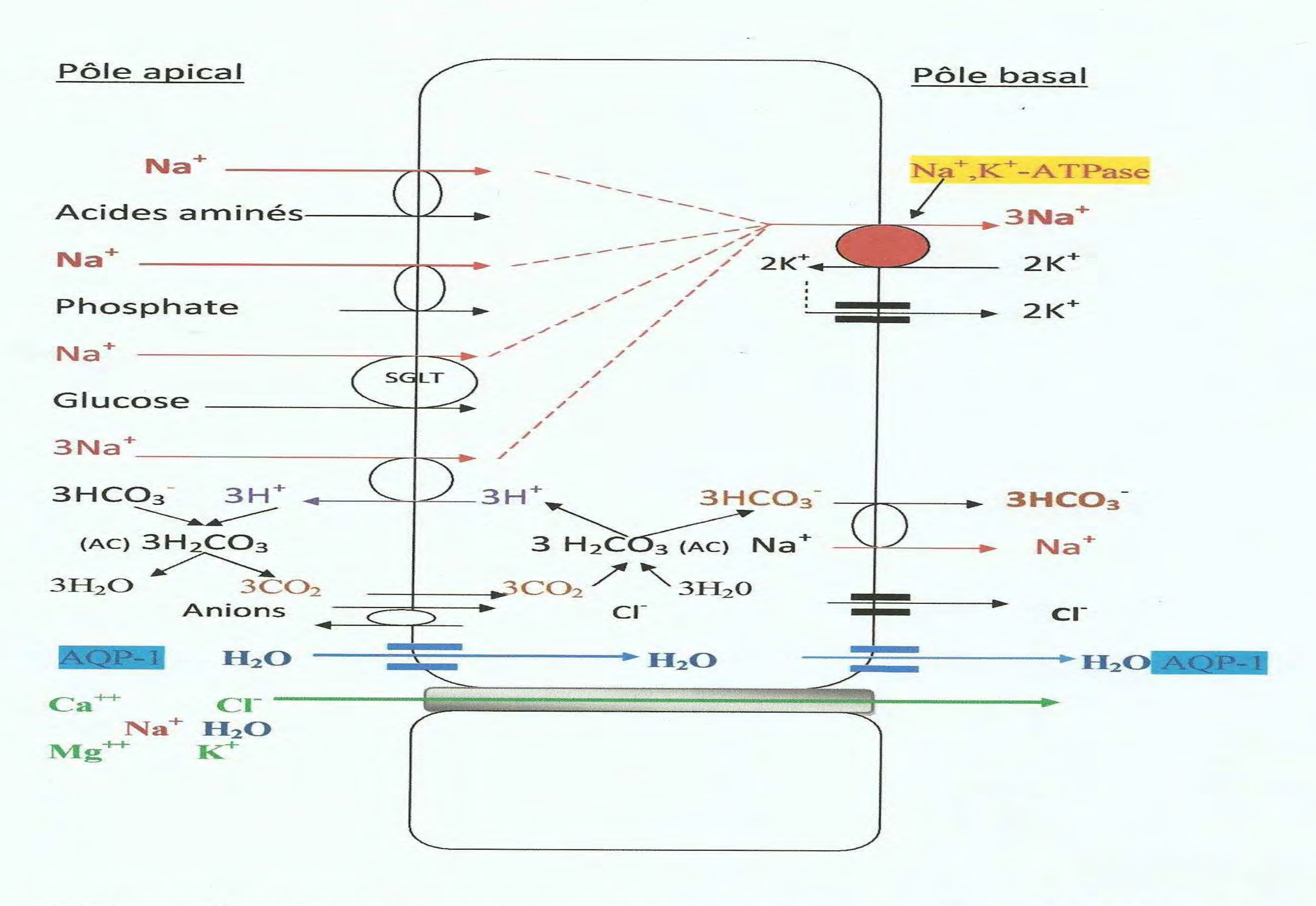


Schéma n° 5 : Transport d'eau et de solutés dans le tubule contourné proximal

III-Cartographie

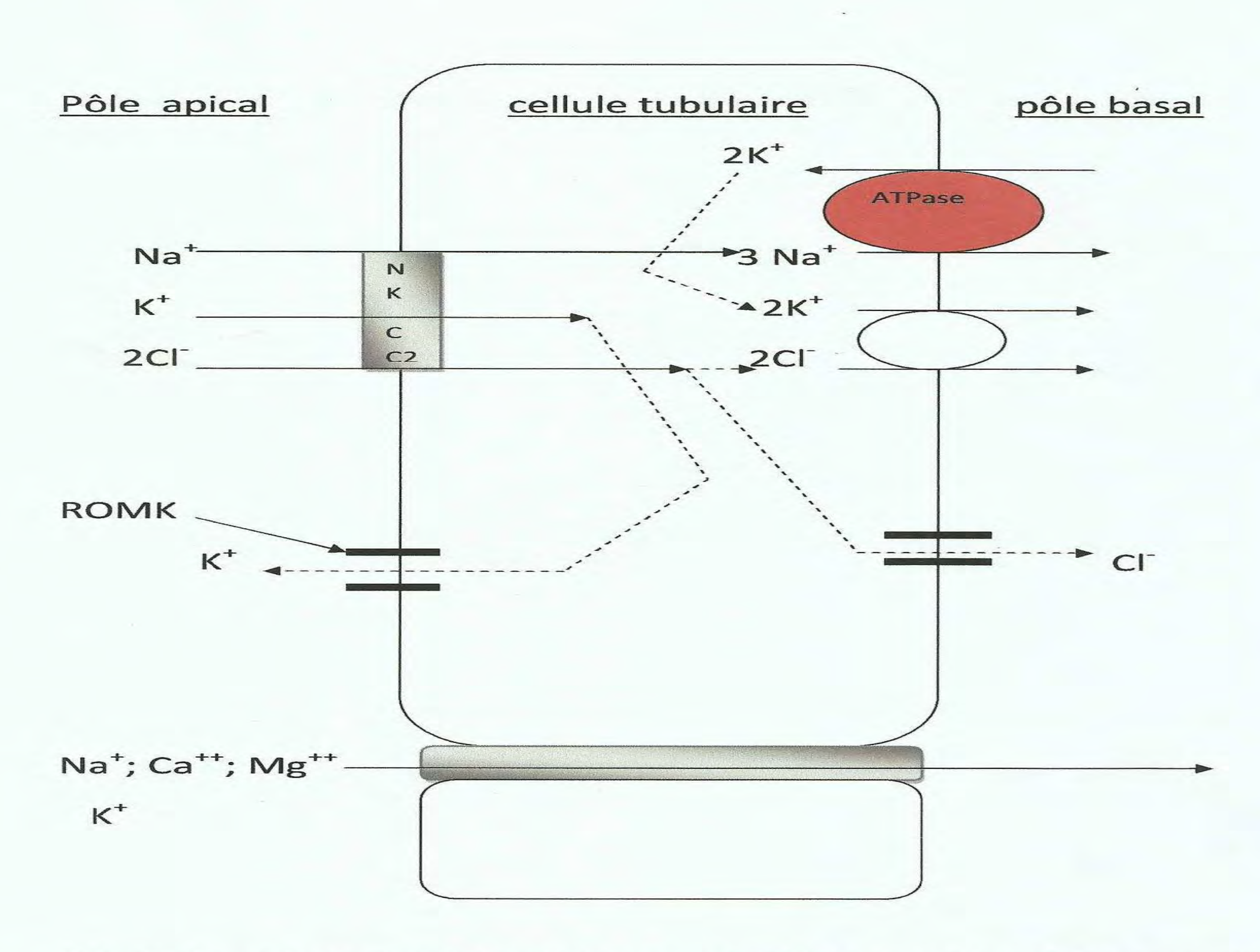
A-Transport du Na^+ :

2-**20 à 30% au niveau de l'anse de Henl**e

- BLAH est perméable au sodium et imperméable à l'eau,elle réabsorbe 15% des charges filtrées de Na:

-**réabsorption active:** l'entrée apicale de Na^+ s'effectue par un transporteur électroneutre qui couple l'entrée d'un ion **Na^+**, d'un ion **K^+**et de 2 ions **Cl^-** (NKCC2) sensible aux **diurétiques de l'anse** (furosémide) et **sortie** basolatérale **active**(pompe Na^+,K^+-ATPase);

-réabsorption passive par la voie **paracellulaire.**



ROMK: Renal Outer Medullar Potassium; NKCC2 : Na^+; K^+; $2Cl^-$Cotranspoteur

<u>Schéma n°6:</u> Transport de solutés dans l'anse large ascendante de Henle

III-Cartographie

A-Transport du Na^+ :

3-TCD réabsorbe avidement le NaCl.

- L'entrée apicale s'effectue par un cotransport électroneutre de NaCl **(NCC**) qui est la cible des **diurétiques thiazidiques**.
- Dans la partie terminale du TCD, le Na pénètre de façon électrogénique par le canal sodique épithélial sensible à l'**amiloride (ENaC).**

III-Cartographie

A-Transport du Na^+ :

4-**Tubule connecteur et Canal collecteur** : siège d'une régulation hormonale affinée de l'excrétion de Na^+ sous l'action de l'aldostérone:

- réabsorption active de Na^+ due aux pompes Na^+,K^+-ATPase basolatérales, entrée au pôle apical des cellules principales est passive via le canal(ENaC);
- l'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ et la sécrétion de K^+ en induisant la néosynthèse des canaux (ENaC) et des pompes Na^+,K^+-ATPase .

III-Cartographie

B-Transport de l’eau:

Chaque jour le rein filtre **180L/J,** les transferts tubulaires vont aboutir à l’excrétion de **1à3 L/J**.

1-**Tubule proximal**: réabsorption de **60à70%** du volume filtré:

- réabsorption **isoosmotique** et entièrement **proportionnelle** à celle des solutés: « **obligatoire** » entrainée par la réabsorption du Na^+ et des autres solutés.

III-Cartographie

B-Transport de l'eau:

L'eau diffuse par voie:

-**paracellulaire** ;

-**transcellulaire** grâce à des canaux à eau (aquaporine1 =AQP1) présents au niveau des membranes apicale et basolatérale.

L'urine reste isotonique le long de ce segment tubulaire.

Mécanisme: la pression oncotique dans les capillaires péritubulaires constitue la force motrice de la réabsorption de l'eau: balance glomérulotubulaire.

III-Cartographie

B-Transport de l’eau:

2-Anse de Henle : 20% d’eau filtrée sont réabsorbés:

- BDH perméable à l’eau(présence d’AQP-1);
- BLAH : imperméable à l’eau(absence d’aquaporines)

3-TCD : segment imperméable à l’eau

4-Canal collecteur : réabsorption facultative d’eau soumise à régulation:

- à l’état basal, il est imperméable à l’eau;
- en présence de vasopressine(ADH),il devient très perméable, en raison de la mise en place à leur membrane apicale d’AQP-2(canal hydrique).

III-Cartographie

C-Transport du potassium:

- K^+ est le principal cation intracellulaire.
- K^+ ultrafiltrable ,subit un double transfert tubulaire(réabsorption et sécrétion)

1-Tubule proximal : **réabsorption** de **65 à 70%** du K^+ filtré, par la **voie paracellulaire** ; due à l'augmentation de la concentration intratubulaire du K^+ au fur et à mesure de la réabsorption d'eau

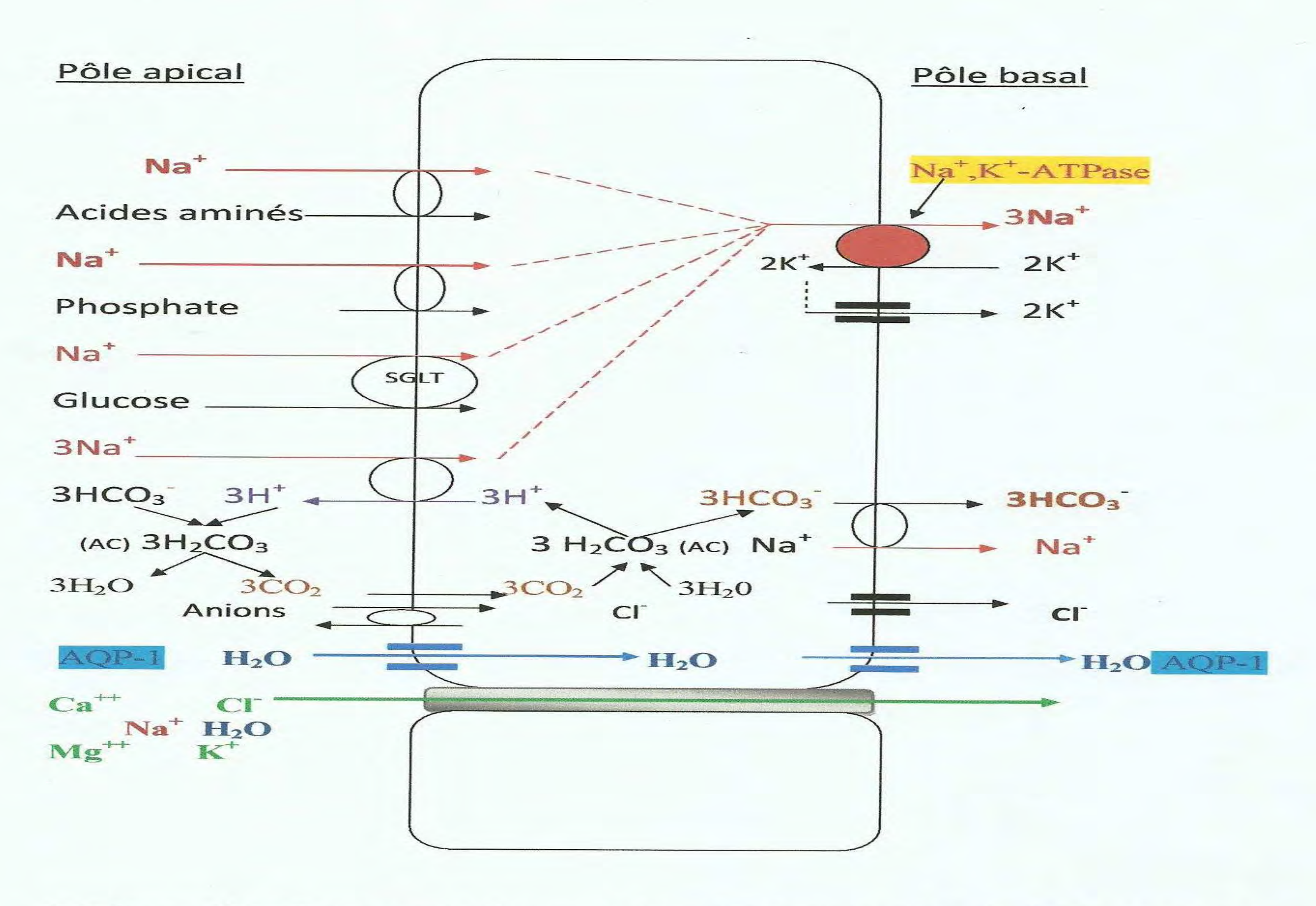
2-BLAH : **réabsorption** de **30%** du K^+ filtré, par les voies trans et paracellulaires:

III-Cartographie

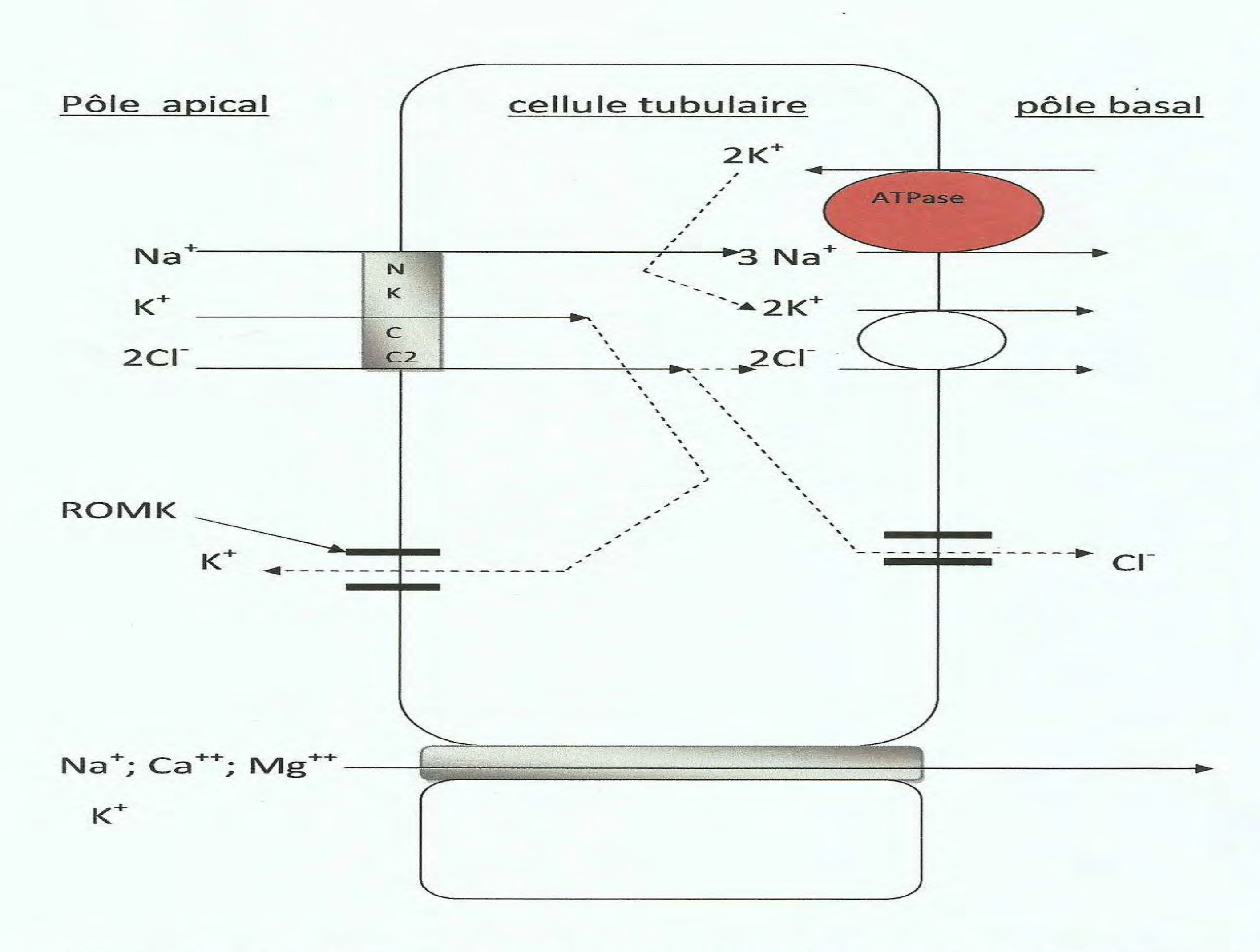
3-Transport du potassium:

-le K^+ entre dans les cellules à travers les membranes **apicale**(via le **cotransporteur NKCC2**) et **basolatérale** (via la **Na,K-ATPase),**et il ressort passivement à travers ces deux membranes respectivement via des canaux potassiques et un cotranporteur **K-Cl;**

-la réabsorption **paracellulair**e de K^+est secondaire à la perméabilité cationique de cette voie et à l’existence d’une différence de potentiel électropositive du coté luminal.



<u>Schéma n° 5 :</u> Transport d'eau et de solutés dans le tubule contourné proximal



ROMK: Renal Outer Medullar Potassium; NKCC2 : Na^+; K^+; $2Cl^-$Cotranspoteur

Schéma n°6: Transport de solutés dans l'anse large ascendante de Henle

III-Cartographie

C-Transport du potassium:

3-**Tubule connecteur et tubule collecteur** : **sécrétion de K^+** par les cellules principales ; le K^+ accumulé dans la cellules par la Na^+,K^+-ATPase basolatérale ressort dans la lumière tubulaire par les canaux potassiques apicaux.

IV-Cartographie

D-Transport du phosphate:

- Le phosphate est ultrafiltrable et 80 à 85% du phosphate filtré sont réabsorbés, principalement par le **tubule proximal qui est sensible à l'action de la parathormone(PTH)**.

IV-Cartographie

D-Transport du phosphate:

- **l'entrée apicale active** de phosphate dans la cellule tubulaire grâce à un cotransporteur du phosphate avec le sodium **(Na-Pi).** C'est un processus saturable, limitant la capacité de réabsorption (TmPi).
- **la sortie basolatérale** du phosphate est **passive** le long de son gradient de concentration.

IV-Cartographie

E-Transport du calcium :

La concentration de **Ca^{2+}** ultrafiltrable (1,5mmol/L), 98à99% du Ca^{2+} sont réabsorbés:

1-Tubule proximal : **65%** du Ca^{2+} par la voie **paracellulaire**, perméable à cet ion. En effet, la réabsorption iso-osmotique d'eau et de Na^{+} entraine une augmentation progressive de la concentration luminale de Ca^{2+} .

IV-Cartographie

E-Transport du calcium :

2-BLAH(partie corticale) : 20% du Ca^{2+} par la voie **paracellulaire** grâce à la réabsorption de NaCl qui génère un potentiel transépithélial électropositif du coté luminal.

IV-Cartographie

- **E-Transport du calcium :**

3-TCD et canal collecteur réabsorbent environ **10%** uniquement par **voie transcellulaire:**

-le Ca^{2+} pénètre dans la cellule au travers de la membrane apicale, selon son gradient électrochimique, grâce à un canal calcique

-le Ca^{2+} ressort au **pôle basolatéral**, contre son gradient électochimique, grâce à un échangeur **Na-Ca** et/ou une **calcium-ATPase.**

IV-Cartographie

F-Transport de magnésium: 94à97% de Mg^{2+}filtrés sont réabsorbés.

1-**Tubule proximal** : **20 à 30%** du Mg^{2+} filtrés par la voie **paracellulaire.**

2-**BLAH** : **site majeur** de réabsorption de Mg^{2+}(**50%** du Mg filtré) par la **voie paracellulaire**.

III-Cartographie

G-Transport de glucose:

- Le glucose est librement filtré. A concentration plasmatique normale(5,5mmol/L), tout le glucose filtré est réabsorbé par le tubule proximal:

-l'**entrée luminale** est un cotranport actif secondaire via les protéines **SGLT(s**odium**-gl**ucose **t**ransporter). C'est une étape **limitante** ; où l'occupation de tous les sites transporteurs définit la capacité tubulaire maximale de réabsorption(TmG)

-la **sortie basale** du glucose est une **diffusion passive par** les systèmes de **diffusion facilitée** insensibles à l'insuline (GLUT1et2).

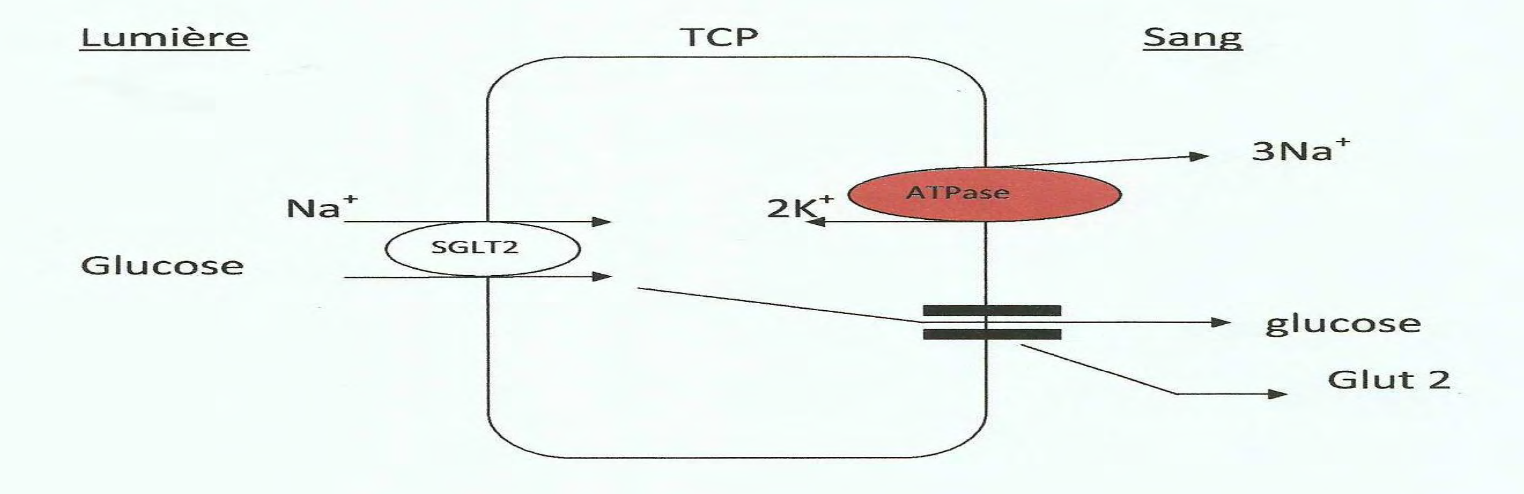


Schéma n°7 : Transport du glucose dans le TCP

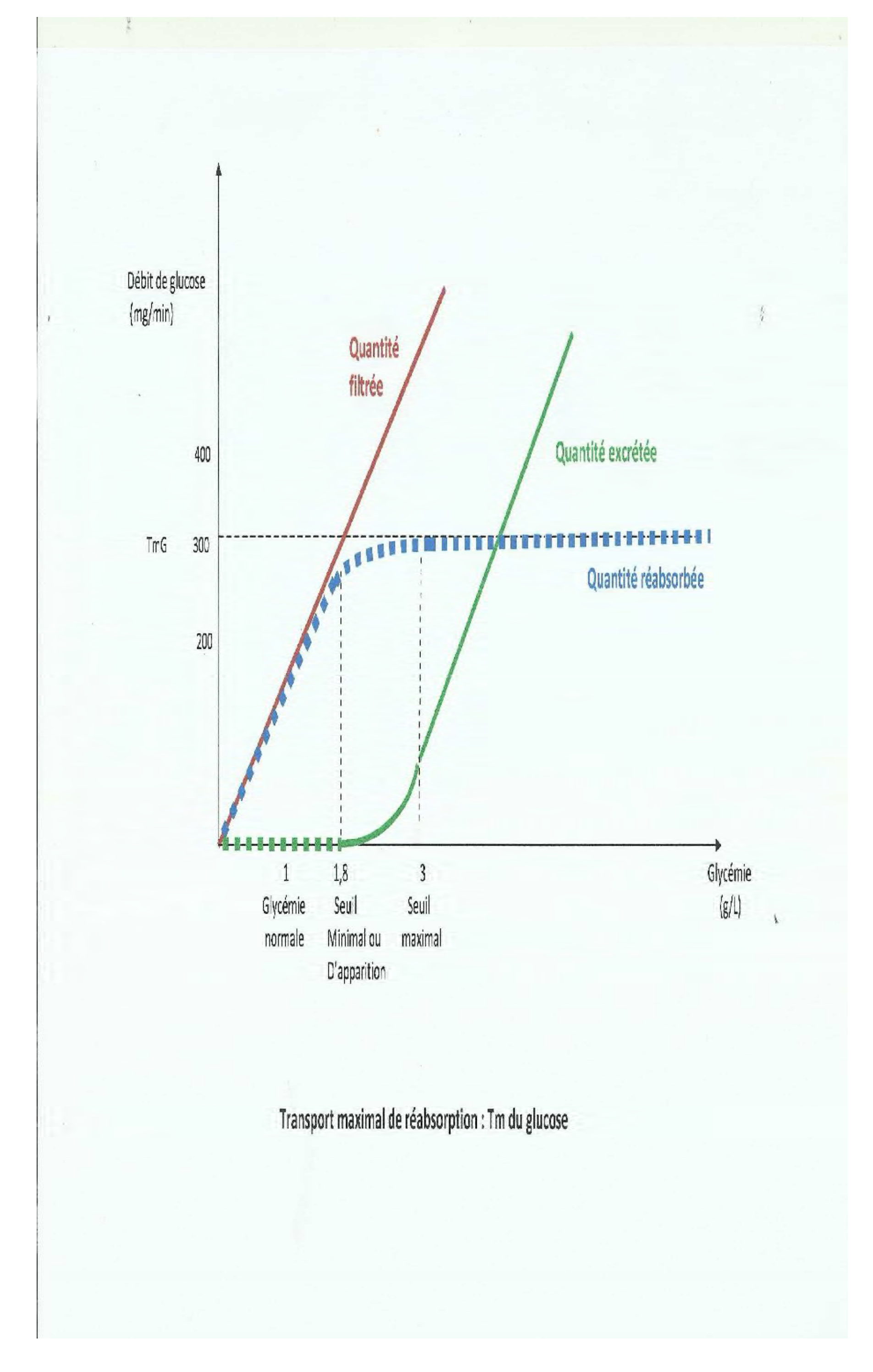
G-Transport du glucose

Quand on **élève la glycémie**:

-au dessus d'un **seuil minimal** ou **d'apparition ≈ 10mmol/L**, une **glycosurie apparait**;

-au dessus d'un **seuil maximal≈ 17mmol/L**, la capacité maximale de réabsorption de tous les néphrons est mise en jeu et la glycosurie varie proportionnellement avec la glycémie.

Dans ces conditions, le TmG est atteint ≈ 2mmol/min ≈ 360mg/min.



Transport maximal de réabsorption : Tm du glucose

III-Cartographie

H-Transport des acides aminés:

- Comme pour le glucose, la réabsorption des acides aminés(Aa) est un **cotransport actif secondaire Na-Aa au pôle luminal des cellules épithéliales proximales**.
- Ce transporteur est stéréospécifique et saturable. La réabsorption est normalement quasitotale (99%) et les Aa absents des urines terminales.

III-Cartographie

I-Sécrétion des anions et des cations organiques :

Le tubule proximal dispose de mécanismes de **transport actif** pour la sécrétion de nombreux produits résiduels et étrangers:

- **anions organiques(AO^-)endogènes**(**urates,** sels biliaires, prostaglandine,…)et **exogènes**(furosémide, peni G, et PAH). La plupart sont des acides organiques faibles et partagent **le mode** d'**excrétion** du **PAH.**

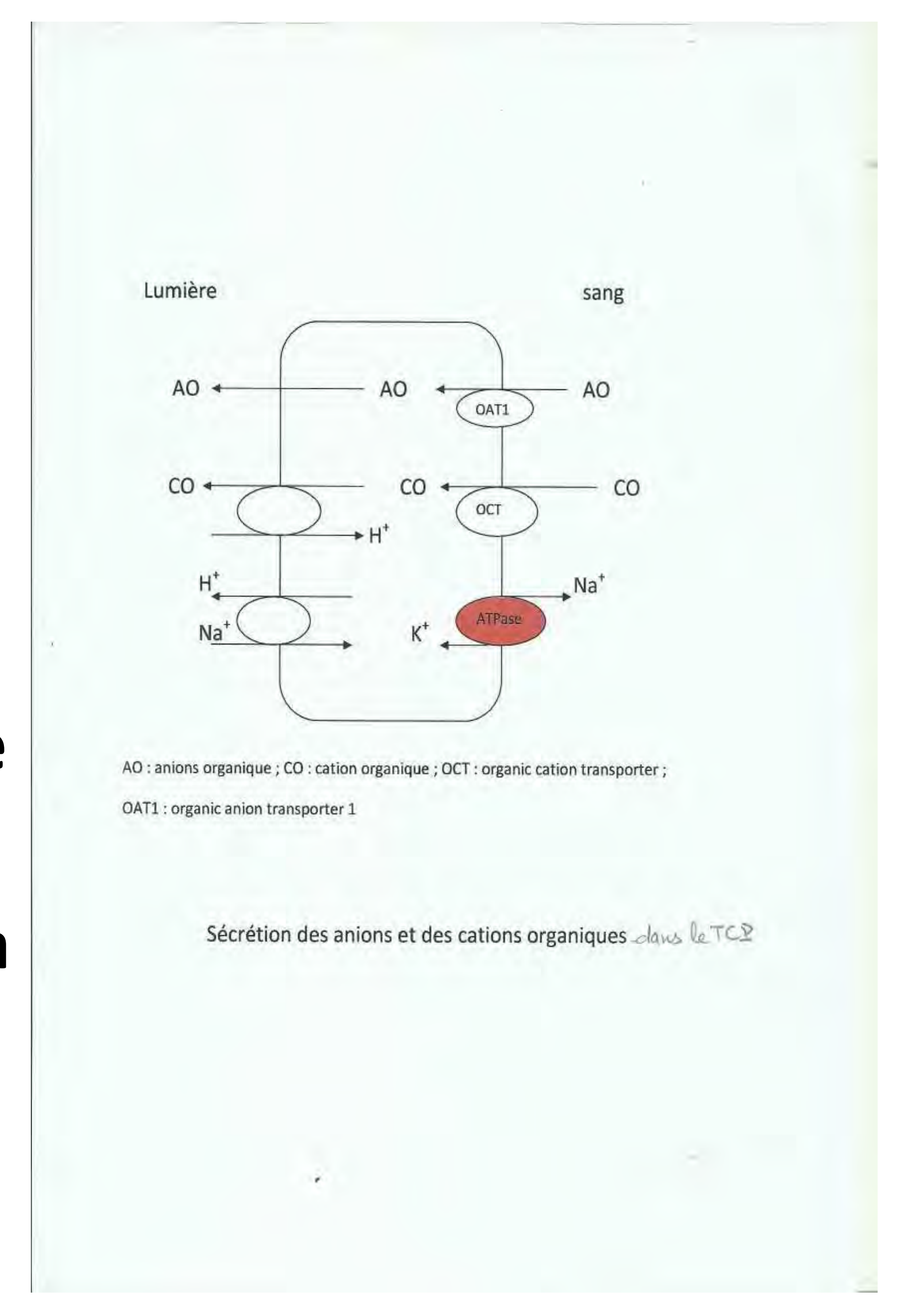
-**cations organiques(CO^+) endogènes**(**créatinine**, adrénaline, histamine) et les **médicament**(atropine, morphine,…).

9-Sécrétion des anions et des cations organiques

La sécrétion des acides organiques participe avec la filtration glomérulaire à leur élimination rénale:

-**étape basolatérale active** de la sécrétion des **AO⁻**

-**étape apicale active de la sécrétion des CO⁺**



IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

L'osmolarité de l'urine humaine varie de **60 à 1200** mOsm/kg d'eau, extrêmes qui définissent les pouvoirs de dilution et de concentration du rein qui reposent sur quatre éléments clés :

1-le segment de dilution(la BLAH);

2- l'anse de Henle : système multiplicateur de concentration par contre courant;

3-la régulation de la perméabilité hydrique du canal collecteur : présence ou absence d'ADH;

4-l'organisation de la vascularisation: le système des **vasa recta** constitue un échangeur à contre-courant

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

A-Dilution de l'urine et création d'un gradient osmotique corticopapillaire:

La réabsorption d'eau à travers des cellules du CC en présence d'ADH nécessite la présence d'un gradient osmotique transépithélial favorable entre le fluide tubulaire et l'interstitium:

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

1-Dans la partie corticale du CC : ce gradient transépithélial est lié à l'hypotonicité du fluide tubulaire(dilution de l'urine≈100mOsml/Kg) tandis que l'interstitium est isotonique au plasma(300mOsml/Kg).

2-Dans la partie médullaire du CC, c'est l'hypertonicité interstitielle qui permet la réabsorption d'eau. Cette hypertonicité s'accroit de la médullaire externe(300mOsml/kg) vers la papille(1200mOsml/Kg) constituant le gradient osmotique interstitiel corticopapillaire(GOC-P).

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

L'hypotonicité du fluide tubulaire délivré au CC et le (GOC-P) sont générés par les transports d'eau et de solutés dans les segments tubulaires en amont du CC.

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

a-Dans la médullaire externe;

- Amplification par contre-courant d'un « effet élémentaire »:

-l'« **effet élémentaire** » est la différence d'osmolarité qui se crée entre le fluide tubulaire de la BDH en équilibre osmotique avec l'interstitium (>300mOsml/kg)et le fluide tubulaire de la BLAH(<300mOsml/Kg).

-cet effet se reproduit à tous les niveaux : **amplification** par **contre-courant** d'un «effet élémentaire » ; **concentration progressive** du **liquide interstitiel** depuis la jonction corticomédullaire vers la médullaire interne, et au contraire, **la dilution progressive du fluide dans la BLAH** pendant son **parcours vers le cortex.**

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

b-Dans la médullaire interne:

- Les seuls segments de néphron présents à coté des CC sont les segments grêles descendants et ascendants des anses de Henle, ils sont incapables d'effectuer un transport actif de NaCl.
- L'osmolalité interstitielle de la médullaire interne est majoritairement due à **l'accumulation intrestitielle d'urée.**

IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

Résultat:

-en restriction hydrique, l'ADH est stimulée et provoque la réabsorption de l'eau libre au niveau du canal collecteur;

-**en charge aqueuse**, l'ADH est inhibée; il n'y a pas de réabsorption de l'eau libre

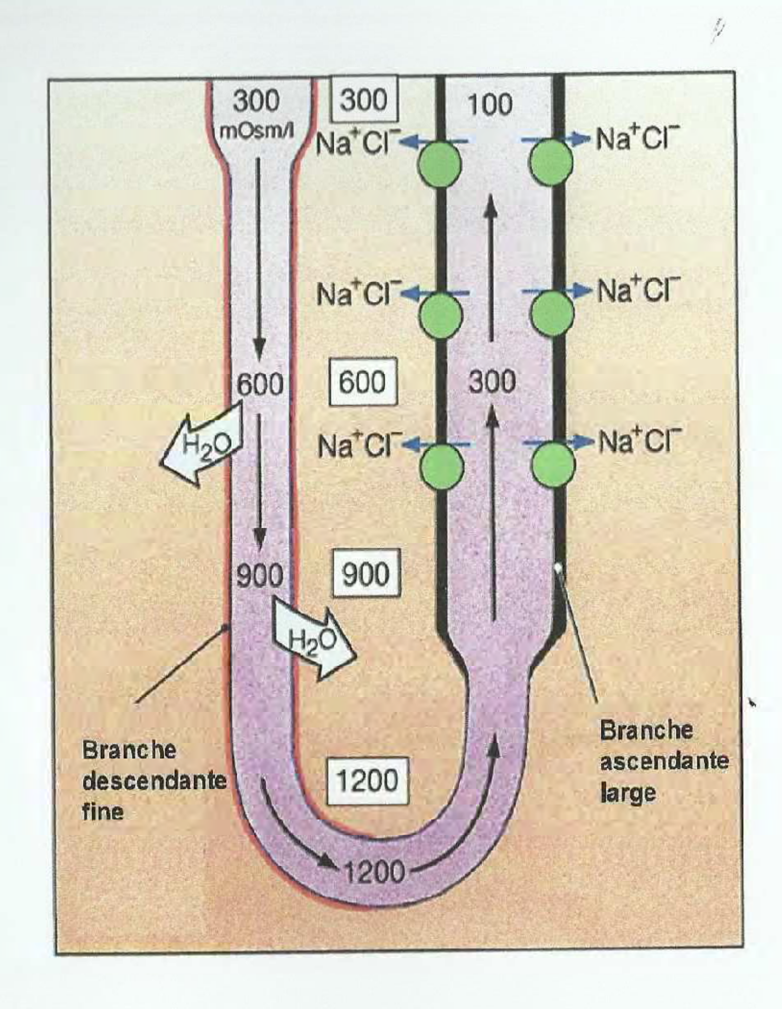
Réabsorption dans l'anse de Henlé

Gradient d'osmolarité médullaire

Gradient créé par les différences de perméabilité des deux branches

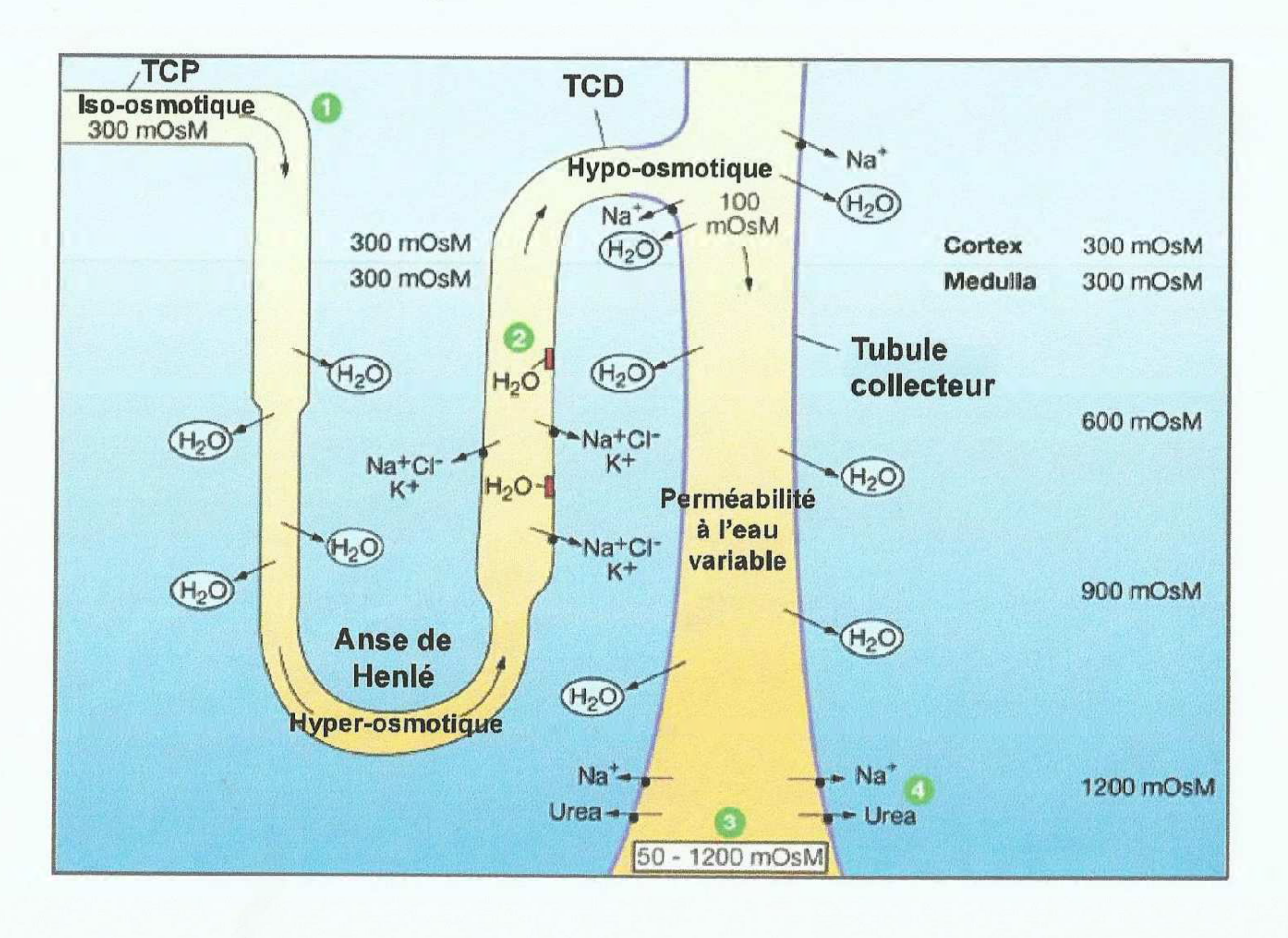
- **Branche descendante fine** : perméable à l'eau, imperméable au NaCl
  Augmentation de l'osmolarité

- **Branche ascendante large** : imperméable à l'eau, perméable au NaCl
  Diminution de l'osmolarité



Manipulation rénale de l'eau

Le gradient médullaire



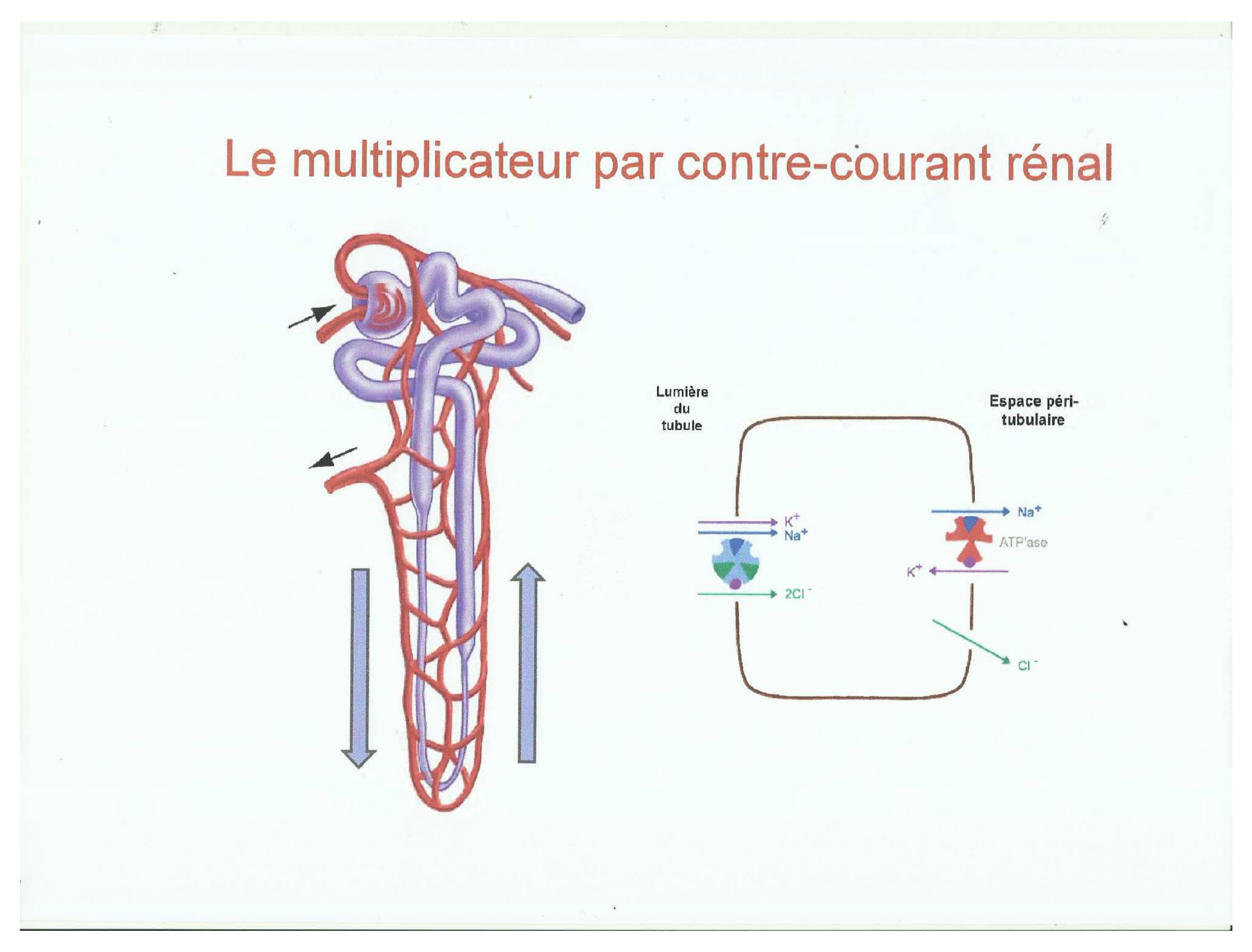
IV-Mécanismes de concentration-dilution de urine:

B-Rôle des vasa recta:

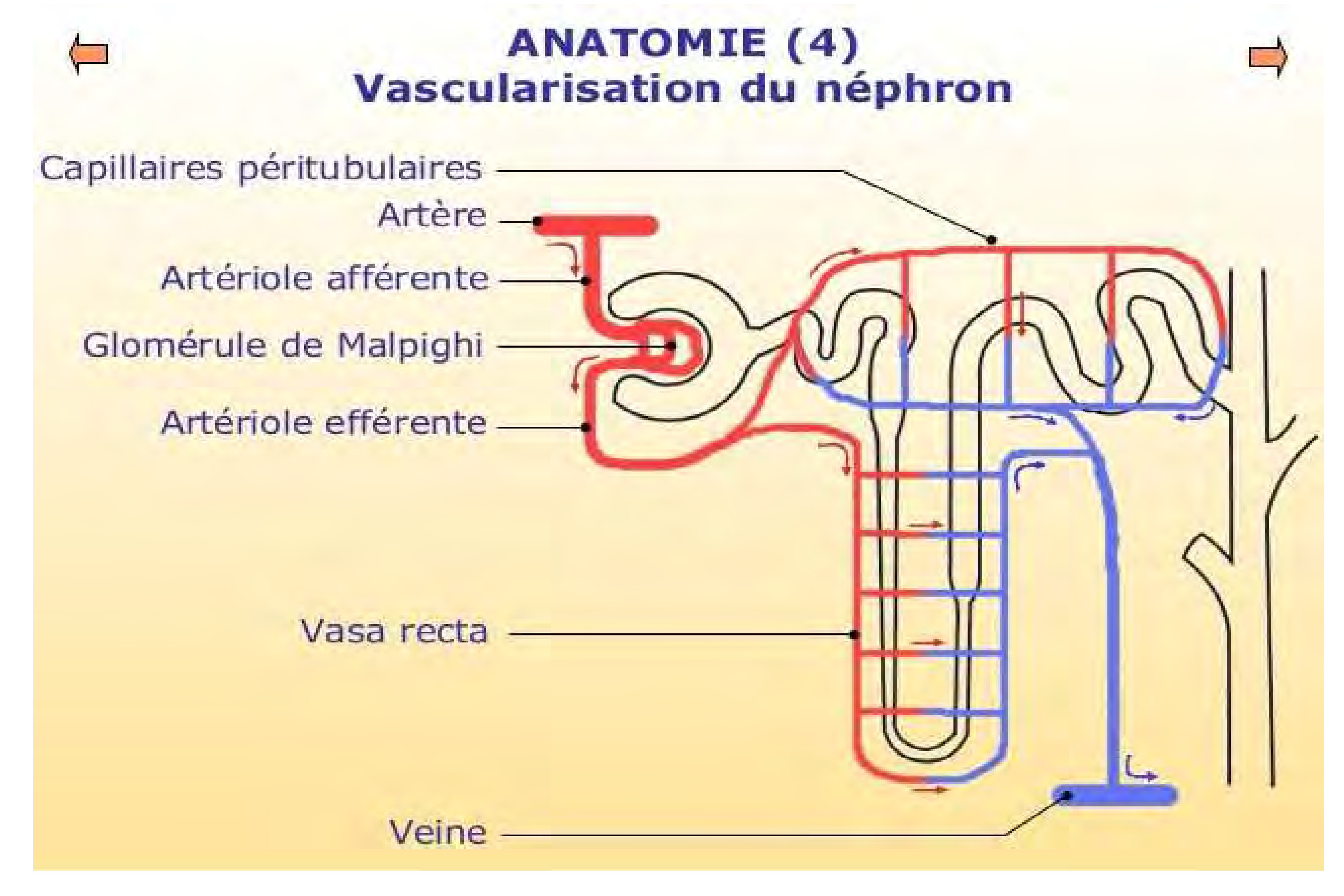
L'équilibration via l'interstitium **du sang descendant** vers la médullaire interne avec **le sang remontant** vers la médullaire externe, permet **un échange d'eau et de solutés entre vasa recta.** Ainsi:

-les vasa recta descendants sont pauvres en eau et riches en osmoles (NaCl et urée)

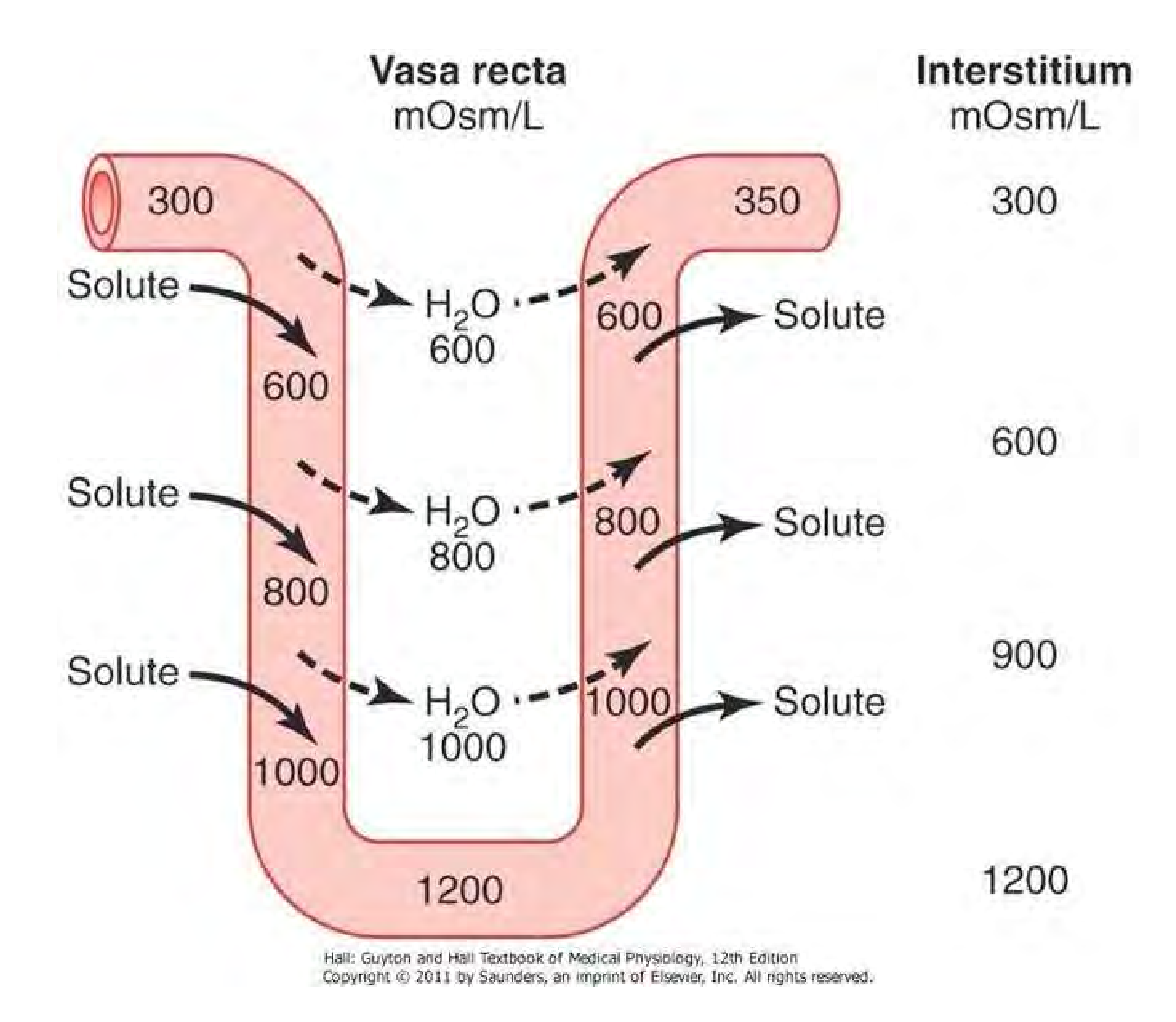
-les vasa recta ascendants sont riches en eau et pauvres en osmoles en soustrayant l'eau réabsorbée par les BDH et CC .


Le multiplicateur par contre-courant rénal
Lumière
du
tubule
Espace péri-
tubulaire
K+
Na+
2Cl -
Na+
ATP'ase
K+
Cl -

Rôle des vasa recta



Rôle des vasa recta



V-Mécanismes d'acidification de urine:

- Le PH plasmatique est légèrement alcalin: constante biologique maintenue entre **7,38 à 7,42** grâce à l'annulation du bilan des acides et des alcalins.
- L'organisme est soumis à une agression acide permanente(production cellulaire du CO_2 ,apport alimentaire de 1mEq/kg d'ions H^+ fixes par jour).
- Le rein participe avec d'autres systèmes à la lutter contre cette charge acide. Il doit éliminer les ions H^+ d'une part et conserver le stock de bicarbonates d'autre part.

V-Mécanismes d'acidification de urine:

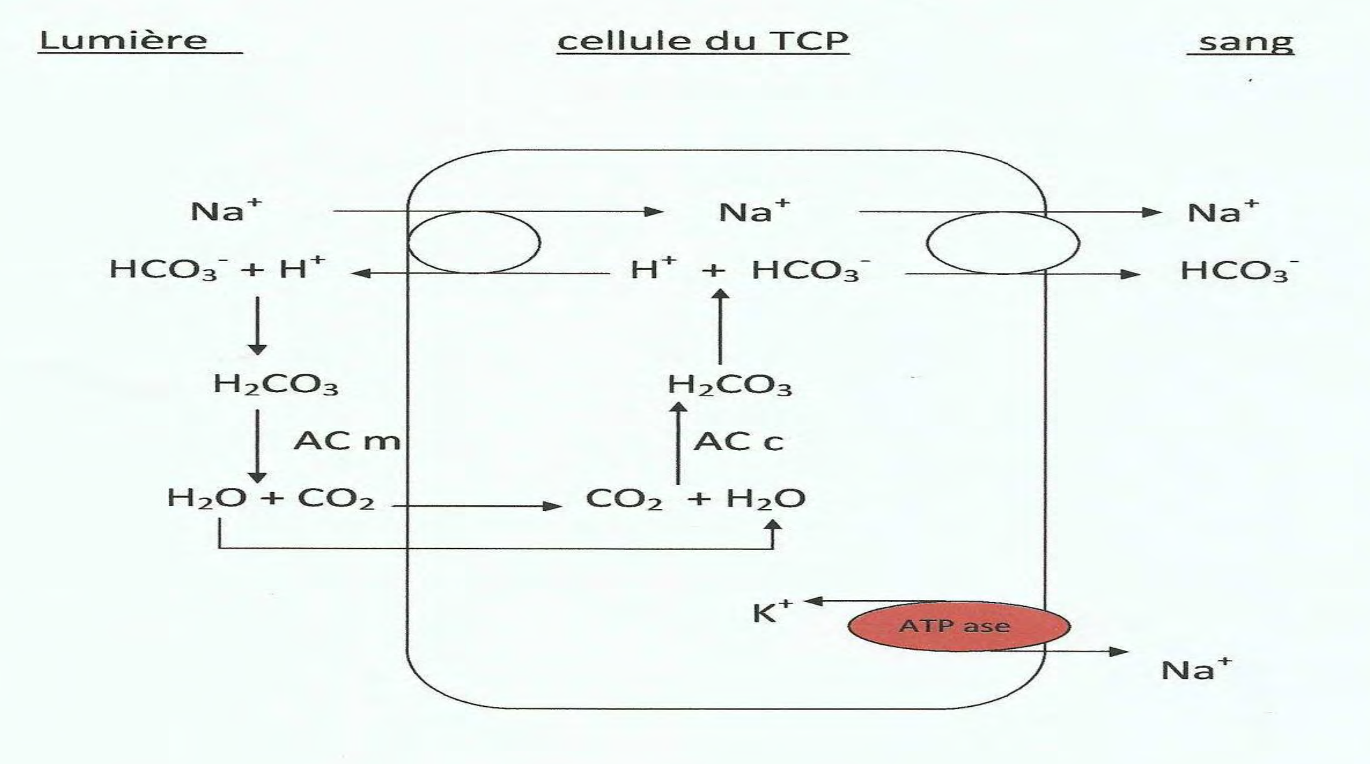
A-Réabsorption des bicarbonates filtrés sans excrétion d'ions H^+ : voir schémas

- Les bicarbonates filtrés sont intégralement réabsorbés : 80% dans le tubule proximal, 15% dans l'anse de Henle et le reste dans le TCD et CC.
- Pour être, réabsorbé, le bicarbonate se combine à l'ion H^+sécrété par la cellule vers le liquide tubulaire activement via l'échangeur Na^+-H^+ ou via une H^+-ATPase, pour donner H_2CO_3 .

V-Mécanismes d'acidification de urine:

A-Réabsorption des bicarbonates filtrés sans excrétion d'ions H^+ : voir schéma

- Une anhydrase carbonique(AC) encrée dans la bordure en brosse catalyse la déshydratation du H_2CO_3.
- Le CO_2 formé diffuse dans la cellule se combine avec H_2O sous l'action d'une(AC) intracellulaire, du bicarbonate est régénéré et sort passivement au pôle basal par un cotransporteur Na^+ - HCO_3^-.



AC m: anhydrase carbonique membranaire

AC c: anhydrase carbonique cytoplasmique

Réabsorption des bicarbonates filtrés

V-Mécanismes d'acidification de urine:

B-Excrétion nette d'acide (des ions H^+):

- L'excrétion a lieu principalement au niveau des segments distaux des néphrons(TCD et CC) où il n'y pas (ou très peu) de bicarbonates.
- Les H^+ sécrétés seront tamponnés par:

-le système NH_3/NH_4^+d'une part, issu du métabolisme de la glutamine dans le TCP (ammoniogenèse et ammoniurie);

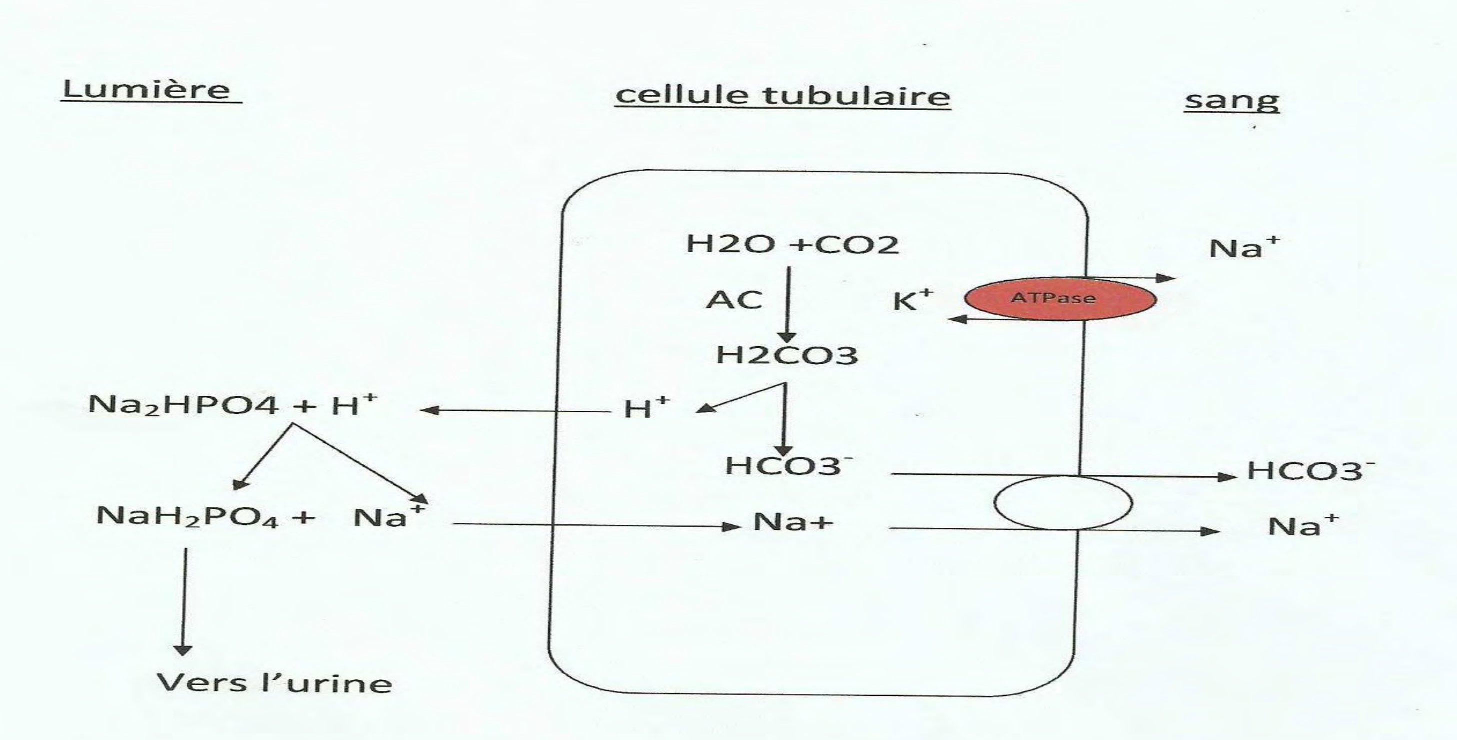
-le système tampon HPO_4^- / $H_2PO_4^-$ (acidité titrable).

La quantité d'ions H^+ excrétée sous forme libre est minime.

V-Mécanismes d'acidification de urine:

1-Excrétion d'ions H^+ sous forme d'acidité titrable :

- L'acidité titrable de l'urine est la quantité de base forte (mmole de NaOH) qu'il faut lui ajouter pour amener son pH(5 à 6) au pH plasmatique (7,3à7,4).
- C'est l'équivalent de la quantité d'ions H^+fixés sur les tampons urinaires constitués par les sels d'acides faibles dont le principal est **le phosphate disodique(Na_2HPO_4)**qui peut fixer des protons sécrétés et former du **phosphate monosodique (NaH_2PO4)**excrété dans l'urine.



Excrétion d'acidité titrable

V-Mécanismes d'acidification de urine:

1-Excrétion d'ions H^+ sous forme d'acidité titrable :

En moyenne, l'acidité titrable représente environ un 1/3 de l'excrétion journalière d'ions H^+ soit

25mEq H^+/24h, elle est peu régulée, surtout elle n'est pas affectée par l'acidose.

V-Mécanismes d'acidification de urine:

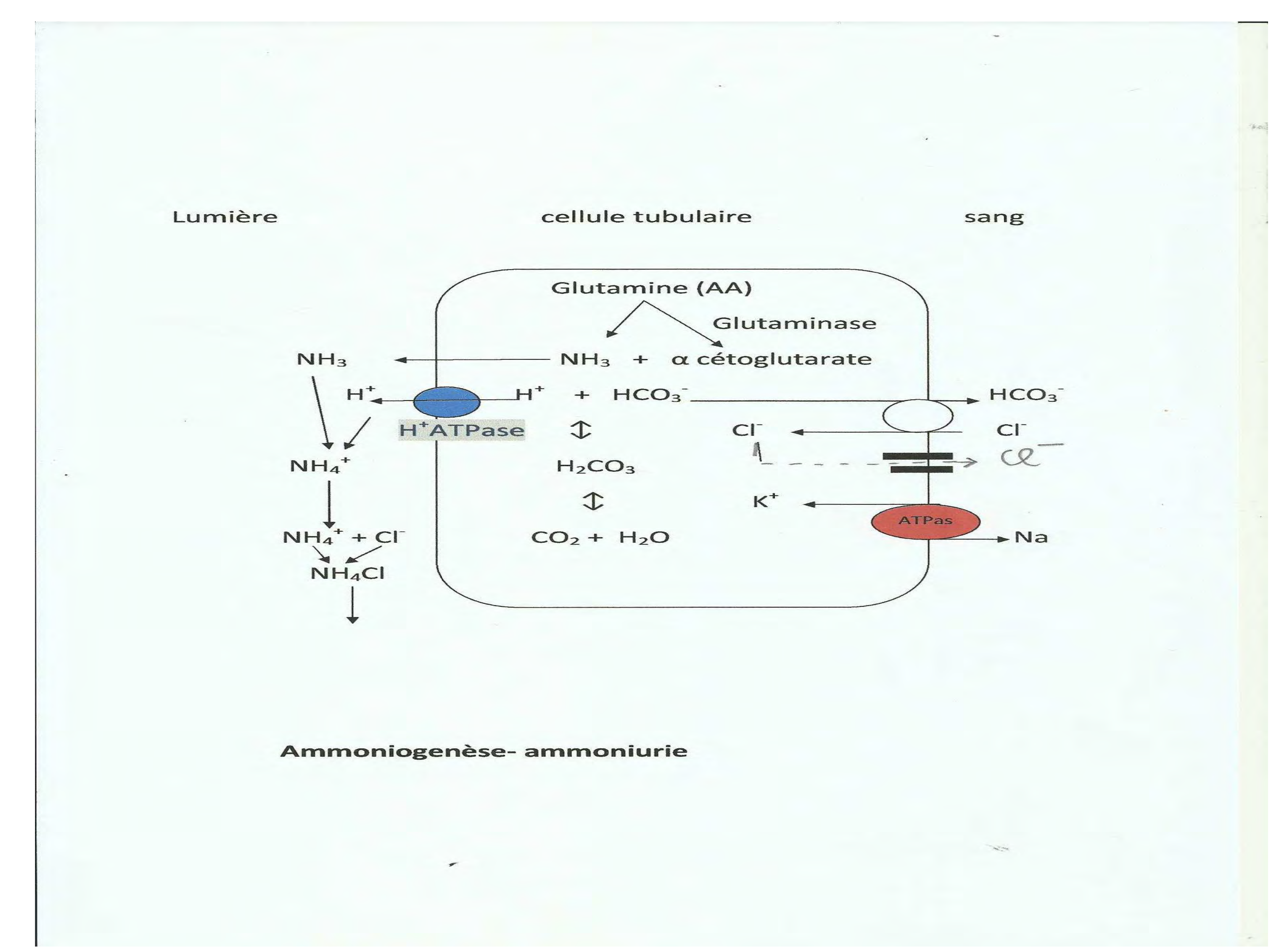
2-Excrétion d'ions H^+ sous forme d'ammonium(NH_4^+)

- C'est le mécanisme prédominant car il détermine une excrétion acide abondante (2/3 de l'excrétion journalière d'ions H^+) et adaptable.
- Les H^+ sécrétés sont tamponnés, au niveau du canal collecteur, par une base faible qui joue le rôle de tampon volatil : l'ammoniac NH_3 synthétisé par les cellules tubulaires proximales à partir de la glutamine.

V-Mécanismes d'acidification de urine:

2-Excrétion d'ions H^+ sous forme d'ammonium(NH_4^+)

- L'ammoniac sécrété au niveau proximal est réabsorbé au niveau de la BLAH et subit un recyclage intramédullaire.
- L'ammoniac médullaire est sécrété dans les canaux collecteurs. Il tamponne dans la lumière les ions H^+ sécrétés activement par les cellules intercalaires. Ceux-ci seront excrétés sous forme de chlorures d'ammonium(NH_4Cl).



Ammoniogenèse- ammoniurie

VI-Conclusion

Le rein régule l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes indépendamment les unes des autres, ce qui est indispensable pour maintenir l'homéostasie du milieu intérieur. Le transport du sodium est le moteur de tous les autres transports et l'intégrité de la cellule tubulaire rénale s'impose.